

Нодель М.Р.<sup>1,3</sup>, Шевцова К.В.<sup>1</sup>, Ковров Г.В.<sup>2</sup>, Яхно Н.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, <sup>2</sup>Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1-2</sup>119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>3</sup>129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16

## Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона

Дневная сонливость является одним из клинически значимых не двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП). Среди недостаточно изученных ее аспектов – связь дневной сонливости с нарушениями ночного сна.

**Цель исследования** – уточнение клинических характеристик БП у пациентов с разным типом дневной сонливости, оценка соотношения дневной сонливости с клинко-полисомнографическими характеристиками ночного сна у пациентов с развернутыми стадиями БП. **Пациенты и методы.** В исследование включено 110 больных (56 мужчин и 54 женщины) с БП без деменции (средний возраст 63,78±0,6 года, стадия по Хен–Яру 2,6±0,2, длительность заболевания 6,3±3,2 года). Все пациенты получали терапию препаратами леводопы в средней суточной дозе 667,8 мг, 98 из них – в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов в стабильной дозе. Применялись унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШО БП); шкала оценки сна при БП (ШОС БП); шкала сонливости Эпурта (ШСЭ). Проведены ночная полисомнография (ПСГ) и множественный тест латенции сна (МТЛС).

**Результаты и обсуждение.** Дневная сонливость выявлена у 44% пациентов: перманентная – у 15%, внезапные дневные засыпания (наряду с низкой дневной сонливостью по ШСЭ) – у 14%, а сочетание перманентной сонливости с эпизодами засыпаний – у 15%. По данным ПСГ отмечались снижение индекса эффективности сна, увеличение длительности 1-й, сокращение продолжительности 2-й и 3-й стадий сна, удлинение латентного периода фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ), частые пробуждения (фрагментация сна). При ПСГ синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (СНП-СБДГ) наблюдался у половины обследованных. Пациенты с эпизодами засыпаний отличались от пациентов с перманентной сонливостью без засыпаний большей выраженностью нарушений сна по ШОС БП и меньшей латенцией засыпания по МТЛС. У пациентов с феноменом СНП-СБДГ отмечена меньшая латенция засыпания по МТЛС, чем у больных без этой парасомнии. Пациенты с умеренной и тяжелой сонливостью (>10 баллов по ШСЭ) отличались от пациентов с более легкой сонливостью (≤10 баллов по ШСЭ) меньшей представленностью 3-й стадии сна. **Заключение.** Получены свидетельства связи дневной сонливости при БП со снижением эффективности, изменением структуры ночного сна, СНП-СБДГ.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; повышенная дневная сонливость; инсомния; синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз; полисомнография; множественный тест латенции сна.

**Контакты:** Марина Романовна Нодель; [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

**Для ссылки:** Нодель МР, Шевцова КВ, Ковров ГВ, Яхно НН. Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):23–29.

### Nighttime sleep disorders in patients with daytime sleepiness in Parkinson's disease

Nodel M.R.<sup>1,3</sup>, Shevtsova K.V.<sup>1</sup>, Kovrov G.V.<sup>2</sup>, Yakhno N.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Research Department of Neurology, Science and Technology Park for Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1-2</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; <sup>3</sup>16, First Leonov St., Moscow 129226

Daytime sleepiness is one of the clinically significant non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD). One of its insufficiently studied aspects is a relationship between daytime sleepiness and nighttime sleep disorders.

**Objective:** to clarify the clinical characteristics of PD in patients with different types of daytime sleepiness and to estimate of the ratio of daytime sleepiness to clinical and polysomnographic characteristics of nighttime sleep in patients with advanced stages of PD.

**Patients and methods.** The investigation included 110 patients (56 men and 54 women) (mean age, 63.78±0.6 years) with PD (Hoehn and Yahr stage 2.6±0.2; disease duration, 6.3±3.2 years) without dementia. All the patients received therapy with levodopa at a mean daily dose of 667.8 mg; 98 of them had the drug in combination with dopamine receptor agonists at a stable dose. The unified PD rating scale, the PD sleep scale (PDSS), and the Epworth sleepiness scale (ESS) were applied. Nocturnal polysomnography (PSG) and the multiple sleep latency test (MSLT) were performed.

**Results and discussion.** There was daytime sleepiness in 44% of the patients: permanent sleepiness in 15%, sudden daytime sleep attacks (along with low daytime sleepiness (ESS) in 14%, and permanent drowsiness concurrent with sleep attacks in 15%. The PSG findings showed a decrease in sleep efficiency, an increase in the duration of the first stage of sleep, a reduction in the duration of the second and third sleep stages, an extension of rapid eye movement (REM) sleep latency, and frequent awakenings (sleep fragmentation). PSG also demonstrated REM sleep behavior disorders (RBD) in half of the examinees.

Patients with sleep attacks differed from those with permanent drowsiness without sleep attacks with more severe sleep disorders (PDSS)

and shorter sleep latency (MSLT). Patients with the RBD phenomenon had shorter sleep latency (MTLS) than those without this parasomnia. Patients with moderate or severe sleepiness (ESS scores of >10) differed from those with milder drowsiness (ESS scores of ≤10) and a lower representation of the third sleep stage.

**Conclusion.** There is evidence for the association of daytime sleepiness in PD with reduced efficiency, changes in the nighttime sleep pattern, and RBD.

**Keywords:** Parkinson's disease; excessive daytime sleepiness; insomnia; rapid eye movement sleep behavior disorder; polysomnography; multiple sleep latency test.

**Contact:** Marina Romanovna Nodel; [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

**For reference:** Nodel MR, Shevtsova KV, Kovrov GV, Yakhno NN. Nighttime sleep disorders in patients with daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):23–29.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2018-4-23-29

Дневная сонливость является одним из клинически значимых не двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП). Она негативно влияет на качество жизни пациентов [1, 2], нарушает повседневную активность [3, 4], является фактором угрозы жизни у водителей при засыпании за рулем [5]. Дневная сонливость у пациентов с БП встречается в 1,5 раза чаще, чем в аналогичной возрастной популяции без БП [6, 7]. Частота сонливости у пациентов с БП возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [8]. Наряду с этим она может быть одним из первых симптомов БП, возникающих на ранних стадиях заболевания до начала дофаминергической терапии [9, 10].

Дневная сонливость имеет неоднородные проявления. Она может быть постоянной в течение дня (*перманентная сонливость*), усиливаясь в ситуациях, не требующих высокой психической и физической активности (после приема пищи, во время отдыха) и уменьшаясь после дневного сна, а также носить характер непродолжительных (непредвиденных, внезапных) засыпаний во время повседневной активности (пароксизмальная сонливость), возникающих без ощущения предшествующей сонливости или на фоне ее кратковременного появления [11]. Такие короткие засыпания нередко наблюдаются в ситуациях, требующих сохранения активного внимания – во время приема пищи, чтения, беседы, управления автомобилем [12]. Перманентная дневная сонливость встречается у 15–75% пациентов с БП, а пароксизмальная сонливость – у 4–15% [6, 13].

Для субъективной оценки степени сонливости при БП Международной ассоциацией изучения двигательных нарушений рекомендована шкала сонливости Эпуорта (ШСЭ) [14]. Объективная оценка наличия дневной сонливости проводится с помощью полисомнографии (ПСГ) и множественного теста латенции сна (МТЛС) [15].

Для оптимальной терапии дневной сонливости у пациентов с БП необходимо уточнение ее патофизиологических механизмов. Однако решение этого вопроса осложняется многофакторностью данного расстройства. В качестве первичного фактора рассматриваются нейродегенеративный процесс и нарушения функционирования дофаминергических и недофаминергических систем, участвующих в регуляции сна и бодрствования [16]. В развитии сонливости обсуждается также роль дисфункции орексиновой системы, возрастающей по мере прогрессирования болезни [17–19].

С практической точки зрения представляется перспективной коррекция вторичных факторов возникновения или усиления имеющейся сонливости. Наибольшее значение при этом приобретает дофаминергическая терапия нарушений ночного сна [20, 21].

Нарушения сна у пациентов с БП являются одними из самых распространенных не двигательных проявлений заболевания, их частота достигает 98% при развернутых стадиях БП [2, 7, 22]. Высокая частота сочетания дневной сонливости с нарушениями ночного сна ставит вопрос об их взаимоотношениях. Так, в ряде исследований были предприняты попытки подтвердить связь между сонливостью (оцененной по ШСЭ, МТЛС), клинической субъективной оценкой пациентами качества ночного сна и объективными показателями ПСГ [23–25]. Однако прямой связи между выраженностью сонливости и степенью нарушений ночного сна при БП установить не удалось.

Приводятся данные, как подтверждающие повышенную сонливость у пациентов с синдромом нарушения поведения во время фазы сна с быстрым движением глаз (СНП-СБДГ), ночными апноэ [26, 27], так и отрицающие ее [28, 29].

**Цель** исследования – оценка соотношения дневной сонливости с клинико-полисомнографическими характеристиками ночного сна у пациентов с развернутыми стадиями БП.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 110 больных (56 мужчин и 54 женщины) с диагнозом БП без деменции (средний возраст  $63,78 \pm 0,6$  года, стадия  $2,6 \pm 0,2$ , длительность БП  $6,3 \pm 3,2$  года). Все пациенты получали дофаминергическую терапию в стабильной дозе в течение как минимум месяца до начала исследования. Все пациенты использовали препараты, содержащие леводопу (от 500 до 1000 мг; средняя суточная доза  $667,8$  мг), 98 из них – в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов (АДР; прамипексолом  $1,5–3,0$  мг/сут, или ропиниролом  $8–12$  мг/сут, или пирибедилом  $150$  мг/сут). Исключался прием препаратов с седативным действием.

Применялись шкала оценки стадии БП Хен–Яра, унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШО БП) [30]; шкала оценки сна при БП (ШОС БП) [31], ШСЭ [14].

14 больным (9 мужчин и 5 женщин) с субъективным ощущением дневной сонливости проводили ночную ПСГ и МТЛС. Расшифровку данных осуществляли согласно рекомендациям Американской академии медицины сна [32]. МТЛС выполняли после ночной ПСГ, тест состоял из пяти 20-минутных ПСГ, повторяемых через 2-часовые интервалы. Использовали критерии: средняя латенция сна <10 мин соответствует легкой сонливости, <8 мин – повышенной (умеренной) сонливости, <5 мин – тяжелой степени сонливости [32].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали U-критерий

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с БП

Показатель	Пациенты с дневной сонливостью			Пациенты без дневной сонливости (4-я группа, n=63)	p
	пароксизмальная сонливость (1-я группа, n=15)	перманентная сонливость (2-я группа, n=16)	сочетание перманентной и пароксизмальной сонливости (3-я группа, n=16)		
Возраст, годы	63,26±0,22	66,62±0,24	61,87±0,12	62,57±0,65	>0,05
Длительность БП, годы	6,46±0,16	6,06±0,32	6,25±0,52	6,35±0,72	>0,05
Стадия (по Хен–Яру)	2,71±0,37	2,46±0,21	2,26±0,27	2,28±0,23	>0,05
ШСЭ, баллы	6,13±0,33	13,37±0,34	13,75±0,12	4,74±0,21	<0,05*
ШОС БП (суммарная оценка), баллы	4,83±0,21	6,51±0,15	6,32±0,16	7,06±0,12	<0,05**

\*Различия между 1-й и 4-й группами; 2-й и 3-й группами; \*\*различия между 1-й и 2–4 группами.

Таблица 2. Результаты ночной ПСГ

Показатель	Стадия сна, %			БДГ	ИЭС, %	Бодрствование в течение сна, мин	ЛП БДГ стадии, мин
	1-я	2-я	3-я + 4-я				
Норма*	2–5	45–55	13–23	20–25	>85	<5	90–110
Пациенты с БП (средние значения)	13,2	39,9	8,2	14,6	62,6	29,7	156,3

Примечание. ЛП – латентный период. \* – показатели нормы определяли по данным [33, 34].

Таблица 3. Сравнение пациентов с СНП-СБДГ и без данного синдрома

Параметр	Наличие СНП-СБДГ	Отсутствие СНП-СБДГ	p
Возраст, годы	70,3±4,8	62,5±8,5	<0,05
Длительность БП, годы	11,8±4,9	10,2±4,2	>0,05
Стадия (по Хен–Яру)	2,4±0,5	2,6±0,4	>0,05
Длительность сна (ПСГ), мин	398,0±24,6	309,6±29,3	<0,07
Фаза сна с БДГ, %	18,8±6,2	9,8±8,8	<0,05
Латенция засыпания (МТЛС), мин	18,8±2,4	9,8±8,8	<0,05

Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента, для оценки взаимосвязи показателей – корреляционные матрицы Спирмена.

**Результаты.** На дневную сонливость предъявляли жалобы 44% пациентов. Перманентная дневная сонливость (без приступов засыпания) имела у 16 (15%) пациентов. У 15 (14%) больных наблюдались внезапные дневные засыпания (пароксизмальная сонливость) наряду с низкой (по ШСЭ) дневной сонливостью. Сочетание перманентной сонливости с эпизодами засыпания отмечалось у 16 (15%) пациентов. 50% пациентов указали на низкое качество ночного сна – <5 баллов (по 1-му подпункту ШОС БП).

Связи различных форм сонливости со стадией БП не выявлено. Пациенты с эпизодами засыпаний, помимо низкой оценки сонливости по ШСЭ, отличались от больных с сонливостью без засыпаний, а также от пациентов без дневной сонливости большей выраженностью наруше-

ний сна по суммарной оценке ШОС БП (табл. 1). Установлена также корреляция пароксизмальной сонливости с большей частотой ранних пробуждений ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ) и частотой нарушения засыпаний ( $r=0,84$ ;  $p<0,05$ ) по ШОС БП. У пациентов с перманентной сонливостью без эпизодов засыпаний по данным ШОС БП не выявлено большей тяжести нарушений ночного сна по сравнению с пациентами без сонливости.

При регистрации ночной ПСГ у пациентов с дневной сонливостью отмечались увеличение длительности 1-й стадии сна и сокращение 2-й и 3-й стадий сна, удлинение латентного периода фазы сна с БДГ, увеличение периода бодрствования в течение ночи (табл. 2). Частые пробуждения (фрагментация сна) выявлены у всех пациентов. Средний показатель частоты пробуждений составил  $19\pm 11,5$  раза за ночь (минимальное количество пробуждений – 8, максимальное – 53).

У всех больных с дневной сонливостью, которым проводилась ПСГ, отмечено снижение индекса эффективности сна (ИЭС) до  $62,61 \pm 13,65\%$ , что было обусловлено сокращением длительности ночного сна до  $353,8 \pm 12,4$  мин и увеличением длительности бодрствования в течение ночи до  $109,6 \pm 16,2$  мин. СМП-СБДГ наблюдался у 7 (50%) обследованных, у которых в отличие от пациентов без парасомнии выявлены тенденция к большей длительности сна, большая представленность фазы сна с БДГ и меньшая латенция засыпания по данным МТЛС (табл. 3). При сравнении пациентов с разными формами сонливости — пароксизмальной и перманентной — статистически значимых различий в архитектуре сна, ИЭС не выявлено.

Отмечено определенное соответствие результатов субъективной и объективной оценок сонливости. Так, у пациентов с умеренной и тяжелой дневной сонливостью ( $>10$  баллов по ШСЭ) выявлена меньшая латенция засыпания по МСЛТ —  $5,1 \pm 3,5$  мин против  $14,4 \pm 7,8$  мин у больных с легкой сонливостью ( $\leq 10$  баллов по ШСЭ;  $p=0,05$ ). Установлена статистически значимая корреляция между суммарной оценкой по ШСЭ и показателями латенции сна по МТЛС в первой половине дня ( $r=0,6-0,7$ ;  $p=0,05$ ).

Пациенты с эпизодами засыпаний (пароксизмальная сонливость) характеризовались меньшей латенцией засыпания по МТЛС, чем пациенты с перманентной сонливостью ( $5,4 \pm 2,1$  мин по сравнению с  $16,6 \pm 7,6$  мин;  $p=0,01$ ), а также большей частотой эпизодов с латенцией засыпания  $<5$  мин ( $p=0,01$ ).

По данным ПСГ ночного сна имелась определенная связь субъективных и объективных оценок сонливости. Так, пациенты с умеренной и тяжелой сонливостью ( $>10$  баллов по ШСЭ) отличались от пациентов с более легкими ее проявлениями ( $\leq 10$  баллов ШСЭ) меньшей представленностью глубокого сна: в первом случае 3-я и 4-я стадии сна наблюдались у  $9,7 \pm 11,3\%$ , во втором — у  $17 \pm 2,3\%$  пациентов ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** В настоящем исследовании частота повышенной дневной сонливости (44% пациентов) согласуется с результатами ряда других работ [7, 35]. У наших пациентов перманентная и пароксизмальная сонливость встречались с одинаковой частотой. Эти данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих об ухудшении качества сна у пациентов с БП [10, 36–38]. Подтверждены наиболее характерные нарушения сна у пациентов с БП, выявляемые при ПСГ: снижение эффективности и фрагментация сна. Изменения длительности медленного сна и фазы сна с БДГ варьируются в разных исследованиях [39]. Отмечено изменение структуры сна за счет сокращения его медленноволновой фазы. Уточнена связь низкой эффективности сна с меньшей представленностью 2-й стадии сна.

Результаты данного исследования подтверждают связь между субъективной и объективной оценками сонливости. У пациентов с большим значением сонливости по ШСЭ отмечалась более короткая латенция засыпания по данным МТЛС. При этом у трети пациентов эпизоды засыпаний могут наблюдаться на фоне невысоких значений по ШСЭ ( $<10$  баллов). Ранее мы обсуждали возможность возникновения засыпаний у пациентов без ощущения перманентной сонливости при значениях ШСЭ 3–7 баллов [40]. Таким образом, для диагностики сонливости, помимо оценки по ШСЭ, требуется тщательный опрос больного, а также его близких

и/или ухаживающего персонала с целью выявления кратковременных непредвиденных засыпаний или внезапной непереносимой сонливости, приводящей к засыпаниям во время повседневной активности.

По данным некоторых исследований, более чем у трети пациентов с БП, имеющих повышенную сонливость, отмечалось, по крайней мере, одно нераспознанное пациентами дневное засыпание, выявленное при МСЛТ [41]. Таким образом, для определения потенциального риска развития неожиданных засыпаний только клиническая оценка в ряде случаев может быть недостаточной. Принимая во внимание полученные данные о меньшей латенции засыпания по данным МТЛС у пациентов с пароксизмальной сонливостью, полагаем, что у лиц, занимающихся опасной и/или требующей повышенного внимания деятельностью, при спорных результатах клинической оценки сонливости целесообразно проводить ее объективизацию также с помощью МТЛС.

Полученные данные способствуют уточнению взаимоотношений дневной сонливости и нарушений ночного сна. Они подтверждают наличие связи пароксизмальных засыпаний с оценкой качества сна, нарушениями засыпания, ночными пробуждениями наряду с ее отсутствием у пациентов с перманентной сонливостью и, следовательно, могут свидетельствовать о патофизиологической неоднородности сонливости и различной степени значимости нарушений сна в ее патофизиологии. Эти результаты, основанные на субъективной оценке сна и бодрствования, наиболее близки к данным исследования D.G. Тавога и соавт. [42], в котором у пациентов с пароксизмальными засыпаниями отмечалась большая частота ночных пробуждений, связанных с ощущением дискомфорта на фоне ночной гипокинезии, тремором по ШОС БП. В недавно опубликованной клинической работе К. Zhu и соавт. [43] нарушения ночного сна являлись одним из основных предикторов дневной сонливости. Обнаруженная нами связь сонливости с изменениями структуры сна согласуется в целом и с результатами работы S. Stevens и соавт. [44], отметивших, что изменение структуры сна (сокращение 1-й стадии) значимо связано с показателями латенции дневного сна по МСЛТ.

Представляют интерес полученные нами данные о корреляции дневной сонливости с СМП-СБДГ, что подтверждается результатами ряда других исследований [26, 27]. Ранее в клиническом исследовании мы оценивали связь между СМП-СБДГ и развитием сонливости: у пациентов с вероятным СМП-СБДГ через 2,5 года наблюдения отмечено возникновение более частых непредвиденных засыпаний и прогрессирования дневной сонливости в отличие от пациентов без этой парасомнии [45].

Результаты настоящего исследования подтверждают полученные ранее данные об отсутствии связи между СМП-СБДГ и инсомнией [45, 46]. Связь повышенной сонливости с СМП-СБДГ у пациентов с БП можно объяснить общими патофизиологическими механизмами — нейродегенеративным процессом в стволе мозга (моноаминергических нейронах, ацетилхолинергических нейронах педункулопонтинного ядра и латеродорзального ядра покрышки моста, дофаминергических нейронах вентральной покрышки среднего мозга) с нарушением стволочно-диэнцефально-корковых проекций, участвующих в регуляции сна и бодрствования [16, 45, 47]. Эти структуры ствола мозга и их функциональ-

ные связи вовлечены как в патофизиологию сонливости, (поскольку относятся к восходящей активирующей системе мозга), так и в модуляцию СБДГ [16].

**Заключение.** Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что у всех пациентов с дневной сонливостью должны быть тщательно проанализированы характеристики ночного сна с целью его адекватной коррекции. В случаях ночной гипокинезии (пробуждения на фоне затруднений при поворотах в постели, ощущения «скованности») целесообразно повысить вечернюю дозу стандартного препарата, содержащего леводопу, либо назначить препараты, усиливающие ее дофаминергический эффект (энтакапон, ингибитор моноаминоксидазы В) [47–50]. Коррекции ночных симптомов БП и улучшению сна способствуют АДР прамипексол, ропинирол [51–53]. Однако на фоне приема АДР дневная сонливость может усиливаться, в связи с чем препараты этой группы рекомендуются преимущественно для вечернего приема в виде непролонгированной лекарственной формы.

В случае адекватной коррекции ночных симптомов с учетом полученных данных о значимости нарушений глубо-

кого сна при инсомнии у пациентов с БП могут использоваться антидепрессанты с седативным эффектом (тразодон, миансерин). В работе J.M. Holshoe [54] обсуждалась коррекция нарушений глубокого сна на фоне приема антидепрессантов у пациентов с инсомнией в общей популяции.

Для коррекции нарушений сна и сонливости при БП может использоваться мелатонин. У пациентов с БП и сонливостью было выявлено снижение амплитуды секреции мелатонина [55]. В то же время в контролируемых исследованиях показана эффективность мелатонина при СНП-СБДГ [56]. Наличие вероятных общих механизмов дневной сонливости и СНП-СБДГ при БП обосновывает перспективность дальнейшего поиска и общих подходов к их терапии.

Нормализации цикла сон – бодрствование способствует использование подходов поведенческой терапии (соблюдение правил гигиены сна, релаксационные методики, фототерапия, ограничение дневных засыпаний, особенно во второй половине дня) [57–59]. Доказана связь сонливости с иммобилизацией у пациентов с БП [60], поэтому усиление двигательной активности в течение дня является обязательной составляющей лечебной программы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *MovDisord.* 2010 Nov 15; 25(15):2493-500.
- Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, et al. High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. *Eur Neurol.* 2017;78(5-6):330-337. doi: 10.1159/000481939. Epub 2017 Oct 30.
- Wienecke M, Werth E, Poryazova R, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *Sleep Res.* 2012 Dec; 21(6):710-7.
- Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, et al. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Nov;88(11): 953-959.
- Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2008 Aug 15;271(1-2):47-52. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.008. Epub 2008 Apr 23.
- Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord.* 2003 Jun; 18(6):668-72.
- Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord.* 1999 Nov;14(6):922-7.
- Gjerstad M, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in parkinsons disease. *Neurology.* 2002 May 28;58(10):1544-6.
- Амосова АН, Смоленцева ИГ, Гусейнова ПМ и др. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(6):77-81. [Amosova AN, Smolentseva IG, Guseynova PM, et al. Sleep disorders at an early stage of Parkinson's disease in patients who do not take antiparkinsonic drugs. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016; 116(6):77-81. (In Russ.)].
- Нодель МР, Русакова ИМ, Яхно НН. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2010;(2):19-25. [Nodel' MR, Rusakova IM, Yakhno NN. Clinical assessment of sleep and wake disorders in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2010;(2):19-25. (In Russ.)].
- Нодель МР, Шевцова КВ. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. Неврологический журнал. 2017; (2):57-63. [Nodel' MR, Shevtsova KV. Hypersomnia in Parkinson's disease: diagnosis, pathophysiology, approaches to therapy. *Nevrologicheskii Zhurnal.* 2017;(2):57-63. (In Russ.)].
- Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology.* 1999 Jun 10;52(9): 1908-10.
- De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 May;4(5): 254-66. doi: 10.1038/ncpneuro0775. Epub 2008 Apr 8.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5.
- Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep.* 2005 Jan;28(1):113-21.
- Ковальзон ВМ, Завалко ИМ. Нейрохимия цикла сон–бодрствование–сон и болезнь Паркинсона. Нейрохимия. 2013;(3):193-206. [Koval'zon VM, Zavalko IM. Neurochemistry of sleep–wake–sleep cycle and Parkinson's disease. *Neirokhimiya.* 2013;(3): 193-206. (In Russ.)]
- Rye DB. Two faces of Eve: dopamine modulations of wakefulness and sleep. *Neurology.* 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S2-7.
- Thannickal TC, Lai YY, Seigel JM, et al. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007 Jun;130(Pt 6):1586-95. Epub 2007 May 9.
- Wienecke M, Werth E, Poryazova R, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *Sleep Res.* 2012 Dec; 21(6):710-7.
- Ataide M, Franco CM, Lins OG. Daytime sleepiness and Parkinson's disease: the contribution of the multiple sleep latency test. *Sleep Disord.* 2014;2014:767181. doi: 10.1155/2014/767181. Epub 2014 Jul 10.
- Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ, Дорохов ВБ. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. Неврологический журнал. 2014;(4):19-27. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV, Dorokhov VB. Insomnia in Parkinson's disease and its impact on the quality of life of patients. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2014;(4):19-27. (In Russ.)].

22. Литвиненко ИВ, Красаков ИВ, Тихомирова ОВ. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(9):37-42. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disorders in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9):37-42. (In Russ.)].
23. Moller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K. Continuous sleep EEG monitoring in PD patients with and without sleep attacks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Mar;15(3):238-41. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.05.009. Epub 2008 Jul 10.
24. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1019-24.
25. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 Mar;6(2):169-76.
26. Mahale R, Yadav R, Pal PK. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in young and older-onset Parkinson disease: a questionnaire-based study. *Sleep Med*. 2014 Jun;15(6):642-6. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.022. Epub 2014 Mar 31.
27. Ford AH, Duncan GW, Firbank MJ, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson disease: magnetic resonance imaging study. *Mov Disord*. 2013 Jun;28(6):832-6. doi: 10.1002/mds.25367. Epub 2013 Feb 28.
28. Iranzo A, Tolosa E, Chaudhuri KR, et al. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. In: *Non-motor symptoms of Parkinson's Disease*. Oxford University Press; 2009. P. 205-13.
29. Neikrug AB, Maglione JE, Liu L, et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J Clin Sleep Med*. 2013 Nov 15;9(11):1119-29. doi: 10.5664/jcsm.3148.
30. Fahn S, Elton RL; UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent developments in parkinson's disease*. Florham Park: Macmillan; 1987. P. 153-63.
31. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):629-35.
32. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
33. Ковров ГВ. Методы диагностики расстройств сна. В кн.: Ковров ГВ, редактор. *Краткое руководство по клинической сомнологии*. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 272 с. [Kovrov GV. Methods of diagnosis of sleep disorders. In: Kovrov GV, editor. *Kratkoe rukovodstvo po klinicheskoi somnologii* [Concise manual of clinical sleep medicine]. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 272 p.]
34. Kryger M, Roth T, Dement W, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. 1766 p.
35. Ylikoski A, Martikainen K, Partinen M. Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):212-9. doi: 10.1159/000375493. Epub 2015 Mar 11.
36. Голубев ВЛ, Яхно НН. Ночной сон при паркинсонизме. В кн.: Сон и его нарушения. Москва: Медицина; 1972. С. 138-41. [Golubev VL, Yakhno NN. Night sleep in Parkinson's disease. In: *Son i ego narusheniya* [Sleep and its disorders]. Moscow: Meditsina; 1972. P. 138-41.]
37. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May;78(5):476-9. Epub 2006 Nov 10.
38. Bhidayasiri R, Trenkwalder C. Getting a good night sleep? The importance of recognizing and treating nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 May;50:10-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.008. Epub 2018 Jan 5.
39. De Cock VC. Objective measures of the sleep-wake cycle in Parkinson's disease. In: Videnovic A, Hogl B, editors. *Disorders of sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease*. Springer; 2015. 51-60.
40. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ. Гиперсомния при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;(6):9-16. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV. Hypersomnia in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(6):9-16. (In Russ.)].
41. Merino-Andrew M, Arnulf I, Konofal E. Unawareness of naps in parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology*. 2003 May 13;60(9):1553-4.
42. Tavora DG, de Bruin VM, Lopes Gama R, et al. The nature of excessive sleepiness and sudden sleep onset in Parkinson's disease. *Sleep Sci*. 2014 Mar;7(1):13-8. doi: 10.1016/j.slsci.2014.07.020. Epub 2014 Aug 22.
43. Zhu K, Van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Mar;24:34-40. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.020. Epub 2016 Jan 22.
44. Stevens S, Comella CL, Stepanski EJ. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson disease. *Sleep*. 2004 Aug 1;27(5):967-72.
45. Нодель МР, Яхно НН, Украинцева ЮВ. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2015;20(6):28-34. [Nodel' MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV. Behavior disorder syndrome in the sleep phase with rapid eye movements in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(6):28-34. (In Russ.)].
46. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, et al. Restoration of normal muscle control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*. 2007 Feb;130(Pt 2):450-6.
47. Нодель МР. Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):45-50. [Nodel' MR. Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):45-50. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-45-50
48. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
49. Нодель МР, Ковров ГВ. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):88-94. [Nodel' MR, Kovrov GV. Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):88-94. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-88-94
50. Нодель МР. Современные возможности терапии нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):30-4. [Nodel' MR. Current possibilities of therapy for sleep disorders in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):30-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2409
51. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol*. 2017 Feb 16;8:42. doi: 10.3389/fneur.2017.00042. eCollection 2017.
52. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rolfe KA, et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012 Jan;19(1):105-13. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03442.x. Epub 2011 Jun 23.
53. Нодель МР, Яхно НН. Миралекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32-8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexol) in the treatment of non-motor disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(5):32-8. (In Russ.)].
54. Holshoe JM. Antidepressants and sleep: a review. *Perspect Psychiatr Care*. 2009 Jul;45(3):191-7. doi: 10.1111/j.1744-6163.2009.00221.x.
55. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive day-

time sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014 Apr;71(4):463-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6239.

56. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res.* 2010 Dec;19(4):591-6. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x.

57. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and

behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep.* 2006 Nov;29(11):1415-9.

58. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 19;165(2):125-33. doi: 10.7326/M15-2175. Epub 2016 May 3.

59. Riemann D, Nissen C, Palagini L, et al.

The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* 2015 May; 14(5):547-58. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00021-6. Epub 2015 Apr 12.

60. Kotschet K, Johnson W, Mc Gregor S, et al. Daytime sleep in Parkinson's disease measured by episodes of immobility. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jun;20(6):578-83. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.011. Epub 2014 Feb 24.

Поступила 15.09.2018

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.